

## 活性酸素を制御するバイオマテリアルの構築

著者	長崎 幸夫
発行年	2018
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/00158706">http://hdl.handle.net/2241/00158706</a>

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書



平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25220203

研究課題名(和文) 活性酸素を制御するバイオマテリアルの構築

研究課題名(英文) Design of Novel Biomaterials which Scavenge Reactive Oxygen Species and Their Applications

研究代表者

長崎 幸夫 (NAGASAKI, Yukio)

筑波大学・数理物質系・教授

研究者番号：90198309

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 172,400,000 円

研究成果の概要(和文)：諸刃の剣である活性酸素種(ROS)のうち、「悪玉」活性酸素種を選択的に消去する「レドックス高分子」を設計し、新しいバイオマテリアルとして革新的医療技術の開発を行った。レドックス高分子を表面処理剤として用いることにより血液や組織の接触活性化を抑制し、幹細胞の非特異的分化を抑制することが確認された。また、レドックスナノ粒子によるアルツハイマーや放射線保護材の開発及び抗がん治療における効果の増強と副作用の抑制を同時に達成した。抗酸化インジェクタブルゲルを開発し、歯周病や糖尿病治療、外科手術後の臓器癒着防止剤等に展開した。このように高分子化した抗酸化剤は極めて広範に展開できる有用性を示す事ができた。

研究成果の概要(英文)：We designed "redox polymers" which selectively erase "bad" reactive oxygen species out of reactive oxygen species (ROS) which are double-edged sword, and developed innovative medical technology as new biomaterials. It was confirmed that by using redox polymer as a surface modification agent, contact activation of blood and tissues was suppressed, and nonspecific differentiation of stem cells was suppressed. At the same time, we attained the development of Alzheimer's and radiation protection materials by redox nanoparticles and the enhancement of the effect on anti-cancer and suppression of their side effects. We developed anti-oxidant injectable gel and developed it for periodontal disease, diabetes treatment, tissue adhesion prevention agent after surgical operation, etc. Such a polymerized antioxidant was able to demonstrate the usefulness that it can be deployed extremely widely.

研究分野：生体機能材料

キーワード：ナノメディシン ゲル 抗酸化剤 再生医療 アルツハイマー病 放射線保護 バイオマテリアル DDS

## 1. 研究開始当初の背景

過剰に産生される活性酸素(ROS)が様々な疾病の原因として重要な役割を果たすことが明らかになってきた。活性酸素を除去するにはビタミン C や E、抗酸化剤など様々なものの、低分子抗酸化物質は非特異的に拡散し、生体に必要な活性酸素をも除去するため、使用には限界がある。我々は、活性酸素種が正常なエネルギーを産生するとともに様々な疾病にも関与する「諸刃の剣」であることに着目し、高分子に抗酸化可能を創り込むというアイデアで酸化ストレスを低減する材料を設計することが狙いであった。

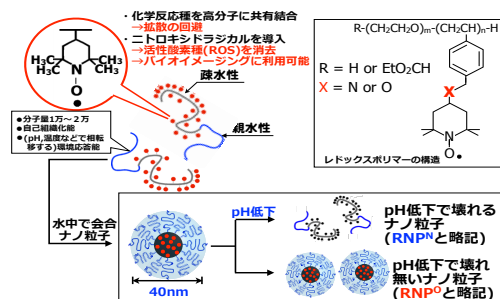


図1. 悪玉活性酸素種を選択的に除去する新しいレドックス高分子の設計

## 2. 研究の目的

正常な ROS の産生を妨げず、過剰に産生する ROS を選択的に除去するため、代謝可能な中分子量ポリマーに ROS 除去能を創り込む新しいバイオマテリアルの設計を進めてきた。具体的には図1に示すように、自己組織化能や環境応答能を有する高分子に触媒的に活性酸素除去能を有するニトロキシドラジカルを導入し、ミトコンドリア内の正規電子伝達系を阻害せず、マクロファージや好中球が過剰に産生する ROS を選択的に除去するレドックス高分子材料を設計し、その自己組織化によるナノ粒子(レドックスナノ粒子と略記)が脳や腎臓血管の梗塞、再灌流によって生じる ROS の除去のみならず、潰瘍性大腸炎様々な疾患部位に送達し、そこで過剰に産生される悪玉活性酸素を効果的に除去し、副作用の少ない新しいナノメディシン(レドックスポリマー薬)として働くことを示してきた。これらの材料は生体内治療のみならず、機材表面にコーティングすることにより、血液細胞の材料接触活性化を抑制することや ROS 除去能と老廃物吸着能を併せ持つ腹膜透析用レドックス吸着剤などに展開し、新しい生体機能材料として機能することなども実証した。本研究では我々が設計してきたニトロキシドラジカル含有高分子材料を中心に ROS 除去型高分子による、革新的医療技術の開発を目指すことを目的としている。

## 3. 研究の方法

## レドックス高分子による新しいバイオマテリアルの設計と評価

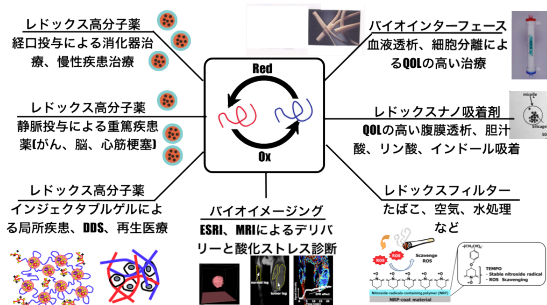


図2.レドックス高分子と応用展開

本研究では、これまで申請者らが見いだしてきたニトロキシドラジカル含有高分子をベースにレドックス反応性を示すナノ粒子、シリカ含有ナノ粒子、フラワー粒子を設計し、その物理化学特性、毒性および悪玉活性酸素除去能を評価するとともに動物モデルにおける評価を行い、効果を検証した。特に活性酸素除去能と疾患治療効果の相関とともに代謝や副作用に関する検討も進めた。インジェクタブルゲルは歯周病や臓器癒着防止剤、局所DDS等としての評価を行った。レドックス吸着剤は腹膜透析を中心に、経口DDSとしての評価も行った。レドックス型表面コーティング剤は血液凝固評価を行うとともに細胞分離培養床など、これまで問題であった細胞と材料の接触に伴う活性化をアクティブに抑制する新しい医療デバイスの創出を行った(図2)。

## 4. 研究成果

4.1 安全性:本研究で開発している抗酸化ナノ粒子の安全性を以下のようにして実証した。

### 4.1.1 ゼブラフィッシュ

図1に示すように、自己組織化能や環境応答能を有する高分子に触媒的に活性酸素除去能を有するニトロキシドラジカル(TEMPO)を導入したレドックスポリマーを設計した。これは中分子量のため、細胞膜やミトコンドリア膜を通りにくく、したがってミトコンドリア内の正規電子伝達系を阻害せず、マクロファージや好中球が過剰に産生する悪玉活性酸素種を選択的に除去するレドックスポリマーナノメディシンとして機能する。このレドックスポリマーは水に溶ける部分と溶けない部分を併せ持つため水中で自己組織化してナノ粒子となる(レドックスナノ粒子、RNPと略記する)。低分子抗酸化剤(この場合 TEMPOL)がゼブラフィッシュを100%死滅させてしまう濃度条件で、RNPは100%生存する驚異的安全性を示すことを確認した(図3\*, *Mol. Pharm.*, 13, 3091(2016))。また、マウスにおい

\*これ以降の図は

[http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki\\_lab/data/kakenhi/nagasakiS.pdf](http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki_lab/data/kakenhi/nagasakiS.pdf)を参照されたい。

て低分子 TEMPOL を投与すると生存率 0% のドーズ条件で、RNP 投与では 100% 生存していることを確認した (*PLoS ONE*, 10(5): e0126013 (2015))。

#### 4.1.2 代謝試験

開発してきた RNP の動態・代謝と安全性の評価を行った。具体的には RNP の血漿中濃度推移を調べるため、 $^{125}\text{I}$ -レドックスナノ粒子を非絶食の雄性ラットに単回腹腔内投与したときの血漿中放射能濃度を測定した。また、尿及び糞からの排泄試験を行った。図 4 にみられるように、RNP は腹腔投与においても長期血中滞留性を示し、一週間後も血流中で観測可能であった。また、図 5 に排出プロファイルを示すように、1 週間後において 95% の排出が確認された。この間、ラットには全く異常が観測されず、高い安全性を確認した。(未発表データ)

### 4.2 抗酸化高分子の製造法

#### 4.2.1 RAFT 合成法

我々はこれまで、ニトロキシドラジカル導入用幹分子としてポリエチレングリコール-b-ポリクロロメチルスチレン(PEG-b-PCMS)ブロック共重合体を用いてきた。このブロック共重合体の合成には、スルファニル基(SH)を末端に有する PEG を連鎖移動剤とし、クロロメチルスチレンをラジカル重合することにより得られる。しかしながら、この製造方法によると、重合中に再結合が起こり、トリブロック共重合体が混入することが避けられず、これが血中滞留性等の性能を低下させる原因になるだけでなく、反応が煩雑でコスト高につながるという欠点があった。そこでまず、ラジカル連鎖移動重合による製造に代え、可逆的付加開裂連鎖移動(RAFT)重合を応用することで、特に医療分野での用途に適する安定、かつ、狭い分子量分布をもつ、PEG にさらなる機能を付与した共重合体を容易に製造できるプロセスを開発した(図 6)。本方法にてトリブロック共重合体の精製を防ぎ、分子量分布の狭い PEG-b-PCMS の合成が可能となった。この材料から調製したナノ粒子(newRNP)は旧来型の RNP に比較して高い血中滞留性を示した(図 7)。

#### 4.2.2 SMA 合成法

RNP は図 1 に示すように分子量 10kDa~20kDa の両親媒性ブロック共重合体の自己組織化により作製している。このような高分子ミセル型ナノ粒子はバイオアベイラビリティが高いにもかかわらず、図 5 に示すように週レベルではほぼ完全に代謝され、長期毒性を回避する。抗酸化ナノ粒子の適用をさらに拡張するため、さらに簡便な合成法として、ポリ(スチレン-co-無水マレイン酸)(PSMA)をベースとした抗酸化ポリマーの設計を行った。PSMA は無水マレイン酸繰り返しユニットを持つため、アミノ基やアルコキシ基等とは室

温で容易に反応する。リチオ化した片末端水酸基を有するポリエチレングリコール( $\text{CH}_3\text{O}-\text{PEG}-\text{OLi}$ )及び 4-アミノ-TEMPO により図 8 に示す新規抗酸化ポリマーを合成した。コンポリマーは水溶液中で表面電位-37mV、45nm 程度のナノ粒子を形成した(図 9)。

### 4.3 抗酸化ナノ粒子(RNP)の評価

#### 4.3.1 アルツハイマー病

pH 低下で崩壊する RNP<sup>N</sup> は、経口投与すると胃でばらばらに崩壊し、腸で吸収されて血中に取り込まれる。アルツハイマー病の原因は明らかでは無いが、脳に大量の  $\beta$  アミロイド( $\text{A}\beta$ )やタウ等のタンパク質が集積し、線維化を通して炎症を起こし、ROS を産生する。これが神経細胞を破壊すると言う結果は同じである。炎症を起こすと血液脳関門(BBB)は破壊されるので、このレドックスポリマーは血中から脳にまで到達する事が期待される。実際、脳に大量の  $\text{A}\beta$  を発現する SAMP8 マウスに RNP<sup>N</sup> を経口投与し、プールの中を泳がせて休むまでの時間を計測する(Morris Water Maze 試験)と SAMP8 マウスの認識能は 4 週間後に正常マウスと同等まで向上した(*PLoS ONE*, 10(5): e0126013 (2015), 図 10)。さらに最近、最もヒトに近いアルツハイマー病モデルとして評価されているトランスジェニックマウス(Tg2576)でも同様の効果が得られた(*Scientific Reports*, 7, 3785, 1 (2017))。RNP<sup>N</sup> は低酸性化で崩壊するため経口投与では、胃でポリマーまで解離し、腸から血液に吸収される。ここで分子量が 1 万程度であるので、腸粘膜から血液にゆっくり吸収されると共に、血中内でタンパク質と結合するため、長時間血流を廻り、脳内の血管壁に長期的にアクセスする。この血中滞留性の高いレドックスポリマーが、破壊された BBB を徐々に乗り越え、脳に到達した結果抗酸化による炎症抑制で高い効果を発揮した結果である。

#### 4.3.2 放射線保護剤

放射線に暴露されると ROS が遺伝子や細胞膜障害を起こし、髪の毛や骨髓細胞のような分裂の激しい組織に大きなダメージを与え、限界を超えると死に至る。過剰の ROS を取り去る RNP をマウス皮下に投与し、7.5Gy( $\gamma$  線で 7.5 シーベルト相当)の X 線に暴露させた。図 11 に示すように臓器からの出血が RNP 投与群ではほぼ完全に押さえられている(*Biomaterials*, 129, pp.68(2017))。6.0Gy 照射条件では急性致死を起こさないものの、およそ 1 年半で完全に死滅する。しかし RNP を皮下投与した場合、実に 80% が生存している事が明らかになった(論文投稿中)。福島原発を見るまでもなく、高度放射線汚染地域での作業、宇宙旅行などのニーズに加え、癌三大療法の一つとして放射線治療でその副作用に苦しんでいる患者に対する QOL の向上が期待される。

#### 4.3.3 地球温暖化に伴い絶滅に向かう珊瑚礁の修復

珊瑚礁は生息する全海洋生物種の約25%に及び、地球上で最も生物多様性の豊かな一つである。珊瑚礁を構成するサンゴは刺胞動物に分類され、プラヌラと呼ばれる幼生の時期を経て、親珊瑚へと成長していく。しかし近年、地球温暖化に伴う海水温上昇などの影響で、珊瑚が死滅する観測例が世界中で多数報告されており、世界の珊瑚の約三分の一の種が絶滅の危機にあると言われている。珊瑚の死は珊瑚礁に生息する多種多様な生物種の消滅にもつながるため、早急な対応技術が求められている。珊瑚は生後数日後に藻を取り込み、その光合成に寄生して成長することが知られているものの、温暖化により取り込み直後に藻が行う光合成で発生する ROS が生育間もない珊瑚を死滅させてしまう。そこで産卵後に RNP<sup>0</sup> を投与すると図 12 に示すように、大幅に生存率が上昇することを確認した。遺伝子解析の結果、酸化ストレス系の遺伝子が抑制されており、RNP<sup>0</sup> による効果が実証された (*Marine Biotechnology*, in press)。

#### 4.4 抗酸化インジェクタブルゲル(RIG)の評価

上述の抗酸化ナノ粒子の設計をさらに進めて活性酸素種を効果的に消去し、生体環境下でゲル化するレドックスインジェクタブルゲル(RIG)を作製した。図 13 に示すように A-B 型の親-疎水性ブロック共重合体に代えてニトロキシドラジカルを有するポリアミン-PEG-ポリアミン型のトリブロック共重合体を合成し、ポリアニオンと複合させることによりポリイオンコンプレックス(PIC)を駆動力とするフラワータイプのみセルを形成する。これは、温度上昇により親水性の PEG ループが疎水化し、またイオン強度の上昇に伴って PIC が不安定化して一部壊れて粒子同士が架橋することでゲル化する。図 14 にリン酸バッファー中で温度に対する RIG の弾性率変化を示す。貯蔵弾性率( $G'$ )が損失弾性率( $G''$ )と等しくなる 27°C でゲル化し、37.5°C では 1kPa を超える。この弾性率は温度降下で変化せず、安定なゲルを与えた。

##### 4.4.1 歯周病

国内で 2 千万人以上と推計されている歯周病は糖尿病など、全身病へ及ぼす影響が指摘されており、効果的な治療が切望されている。歯周病は歯周菌への感染により起こるものの、数千種類の菌が存在する口腔内では抗菌剤の効果は限定的である。炎症部位には必ず ROS が過剰に産生しているため、抗酸化インジェクタブルゲル(RIG)を歯周病に適用した。

図 15 に示すように、RIG を歯周病モデルラットの歯周ポケットに投与すると、効果的にゲル化し、歯周病に伴う炎症を継続的な ROS 消去により低減せしめ、破骨細胞の増殖を抑制し、歯槽骨の吸収を抑制しうることを確認した (*Biomaterials*, 76, 292(2016))。RIG が破骨細胞の増殖抑制するという結果は、歯周病のみならず、例えば骨粗しょう症などへの展開も期待できる。

RIG はポリイオンコンプレックスが駆動力となっているため、様々なペプチドやタンパク質などのチャージを持った薬物を効率よくかつ安定に封入することができる。エキセナチドはアミノ酸 39 個がつながったオリゴペプチドであり、効果的な糖尿病治療薬として知られているが、極めて代謝が速く、頻回投与に問題があった。そこでエキセナチドを RIG に内包せしめ、皮下投与により糖尿病へ適用したところ、一回の投与にも係わらず、血中糖濃度を一週間にわたって効果的に低減させた(データ省略)。さらに RIG は徐々に溶解して抗酸化ポリマーをリリースするため、糖尿病に伴う酸化ストレスを大幅に低減した。実際、糖尿病モデルマウスの膵臓  $\beta$  細胞が酸化ストレスにより破壊されていくものの、エキセナチド内封 RIG ではダメージの無い  $\beta$  細胞が確認された(論文投稿中、図 16)。

開腹手術後の臓器癒着が大きな問題になっているため、RIG をスプレーにして臓器表面に塗布すると、物理的隔離のみならず、開腹による ROS の影響を低減させることにより、現状利用されているセプラフィウムと比較してきわめて高い臓器癒着抑制効果を発揮することを確認した (*Biomaterials*, 69, 195, (2015)、図 17)。これは、ROS が血液を活性化し、臓器間ののりとして働くことを RIG が抑えた結果と結論づけられる。このように RIG は単体として歯周病薬になるだけで無く、DDS 用担体、医療用癒着防止剤などとして期待されることから、大学の発明を社会に還元し、実用化を目指すテーマとして期待される。

#### 4.5 シリカ含有抗酸化ナノ粒子(siRNP)の評価

腫瘍環境ではマクロファージや好中球が高度に浸潤し、強い炎症状況にある。ここで産生する大量の ROS が(Nf- $\kappa$ B などの)核内因子の活性化等を通してがんの薬剤抵抗性を高めている事が報告されてきた。そこで抗酸化剤と抗がん剤との併用が考えられるものの、上述したように効果的な抗酸化剤が無いため、実現に至っていない。固形がんは、新生血管の高い漏出能と未発達なリンパ系の環境(EPR 効果)によりナノ粒子などの高分子物質が受動的に集積する事が知られており、また我々のナノ粒子は抗酸化能を有するとともに抗がん剤の内封が可能であることから、新しい抗酸化型のドラッグデリバリーシステムとしてそのシナジー効果が期待できる。今回、経口投与も可能な安定な薬物ナノ粒子としてシリカを RNP に封入した新しい siRNP を設計し、薬物抗がん化学療法を検討した。

佐賀大学の木村らが開発した BNS-22 はトポイソメラーゼ II 阻害剤として抗がん効果が期待されているものの (*Chem Biol*, 18, 743 (2011))、その強い疎水性が開発を阻んできた。我々は上述の検討から、BNS-22 を安定にナノ粒子に内封することにより消化管内での安定性を向上させ、効果を向上させることを企図し、図 18A に示すシリカ含有レドックスナノ

粒 siRNP を設計した(Adv.Healthcare Mat., 16, 1700428(2017))。内封したシリカが疎水性薬物を安定にナノ粒子に取り込むとともに ROS 消去能による副作用の抑制が期待できる。RNP にシリカを封入する事で BNS-22 の封入量が増し、胃の中の酸性条件下でもリリースが抑制され、効果的に腸に送達する事が可能である事が確認された(データ略)。この研究では上述と同様に経口投与であるため、大腸がんモデルを作製し、効果を検証した。siRNP は架橋シリカによる粒子であるため、消化管から全く血中には取り込めないものの(図 18B)、意外なことに内封した疎水性薬物の血中取り込みは CMC に分散した薬物に比べて有意に上昇した(AUC で 5 倍程度)。また大腸がんモデルに対する BNS-22@siRNP の経口投与において、腫瘍増殖が有意に抑制された(図 18C)。このモデルマウスは腫瘍発生剤 AZM の影響からか、背中に強い炎症が見られ、BNS-22 単独投与群でも改善しなかった。一方、BNS-22@siRNP では皮膚炎症が全く見られなかった(図 18D)。さらにこの担がんマウスは脾臓が肥大化し、BNS-22 投与群ではさらに大きくなっているものの、BNS-22@siRNP 投与群では脾臓の肥大化が見られなかった(図 18E)。この他、BNS-22 投与群では白血球数の上昇と赤血球数の低下が見られるが、BNS-22@siRNP ではこれらの変化も見られていない。繰り返しになるが、siRNP は消化管に局在化し、血中に取り込まれないものの、このように全身に対する副作用を抑制する事は極めて興味深い。

これらの結果から、

- ① siRNP は疎水性薬物を安定に封入して腸に送達する
- ② 疎水性薬物の血中への取り込みを向上させる(薬物投与量の低減が可能)。
- ③ 消化管に残存し ROS を消去するナノ粒子が全身の健康な臓器の機能を維持し、副作用を低下させる。

という結論が得られる。これらの結果は疎水性薬物を siRNP に内封し、経口投与する事で、大腸がんだけでなく、特に目に見えない転移がんなど他のがん疾患に対する化学療法を、副作用を抑えつつ実現する事が期待される。従って今後、BNS-22 を含めた種々の疎水性薬物を siRNP に封入し、経口投与によるがん化学療法の効果的 DDS キャリアとしてさらに検証していく。

#### 4.6 細胞・血液に対する特性

生体と材料が接触すると炎症反応等の様々な免疫反応が生じる。この免疫反応において重要な役割を果たしているのが酸化ストレスである。酸化ストレスは主にヒドロキシラジカルやスーパーオキシドアニオンといった活性酸素種(以下 ROS と表記)によって引き起こされる。例えば培養細胞において培地中に生じた過剰の ROS は、通常は正常に維持されているミトコンドリアの電位を乱し、細胞の老化や分化を引き起こす。また血液が基材と

接触する際にも ROS を生じ、血液の活性化および血液凝固を引き起こす。本研究では細胞培養皿やステンレス表面など様々な基材表面に安定に固定可能な活性酸素種除去能を有するポリマーを設計し、材料と生体が接触する際に生じる酸化ストレスを抑制する事で、培養細胞の未分化性の保持及び血液の活性化抑制に関する評価、検討を行った。

我々はこれまで、ニトロキシドラジカル含有高分子が効率的に過剰に産生する活性酸素種を消去することを見だし、報告してきた。この原理を基本に、様々な基材表面に安定に固定するため、図 19 に示すように機材表面を設計した。細胞やタンパク質の接着を抑制する PEG セグメント及び ROS を消去するニトロキシドラジカルセグメント (PMNT) を有する。金属表面へのコーティングには、これらに加え金属酸化物に対し強固な結合が可能なリン酸マルチアンカーのセグメントを導入したブロックポリマー(PEG-b-P(MNT-r-VBP))を合成した(図 20)。

ポリスチレン製の細胞培養デッシュに PEG-b-PMNT と造血幹細胞未分化マーカー(CD34)抗体を共固定化させ、マウス胎児より造血幹細胞を選別した。選別し、回収した造血幹細胞の未分化性を CD34 をマーカーとして解析した(図 21)。ニトロキシドラジカルを持たないポリマー (PEG-b-PCHMAS) 及び抗体のみを固定化した培養デッシュでは未分化性が時間と共に低下していくのに対し、PEG-b-PMNT を固定化したデッシュでは培養後も未分化性が有意に保持されている事が確認された(*J.Biomed.Mat.Res*, 104A, Issue 8, 2080-2085(2016))。

カドヘリンキメラ抗体と抗酸化ポリマー(PEG-b-PMNT)を共固定した細胞シャーレにより間葉系幹細胞の培養を行った。キメラ抗体固定により細胞はよく接着し、効果的に培養可能であった。しかしながら幹細胞性を示す SOX2 や NANOG などの遺伝子は抗酸化表面以外は著しく低下しており、未分化性を維持できないことが確認された。このように新たに作成した抗酸化表面は高い身分化性を維持し、細胞治療用細胞の供給に有用である(論文作成中)。

5. 主な発表論文等(詳細な論文リストは [http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki\\_lab/data/kakenhi/nagasaki\\_S.pdf](http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki_lab/data/kakenhi/nagasaki_S.pdf) を参照)

[雑誌論文] (計 67 件)

1. Keisuke Motone, Toshiyuki Takagi, Shunsuke Aburaya, Wataru Aoki, Natsuko Miura, Hiroyoshi Minakuchi, Haruko Takeyama, Yukio Nagasaki, Chuya Shinzato, Mitsuyoshi Ueda, Redox nanoparticle prevents coral larvae from heat stress mortality as a potential use for coral reef protection, *Marine Biotechnology*, in press (10.1007/s1012).
2. Yukio Nagasaki, Design and Application of Redox Polymers for Nanomedicine, *Polymer*



- Journal, (Review)* in press. (10.1038/s41428-018-0054-6) (高分子学会賞受賞論文)
3. Hisayuki Hosoo, Aiki Marushima, Yukio Nagasaki, Aki Hirayama, Hiromu Ito, Sandra Puentes, Arnela Mujagic, Hideo Tsurushima, Wataro Tsuruta, Kensuke Suzuki, Hirofumi Matsui, Yuji Matsumaru, Tetsuya Yamamoto, Akira Matsumura, Neurovascular unit protection from cerebral ischemia-reperfusion injury by radical-containing nanoparticles in mice, *Stroke*, Vol. 48, 2238-2247(2017) (doi:10.1161/STROKEAHA.116.016356).
  4. Phetcharat Boonruamkaew, Pennapa Chonpathompikunlert, Long Binh Vong, Sho Sakaue, Yasushi Tomidokoro, Kazuhiro Ishii, Akira Tamaoka, Yukio Nagasaki, Chronic treatment with a smart antioxidative nanoparticle for inhibition of amyloid plaque propagation in Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease, *Scientific Reports*, Volume 7, Article Number 3785, pp.1-13 (2017) (10.1038/s41598-017-03411-7)
  5. Chitho P. Feliciano, Koji Tsuboi, Kenshi Suzuki, Hiroyuki Kimura, Yukio Nagasaki, Long-term bioavailability of redox nanoparticles effectively reduces organ dysfunctions, *Biomaterials*, Volume 129, pp.68-82 (10.1016/j.biomaterials.2017.03.011)
  6. Long Binh Vong, Makoto Kobayashi, Yukio Nagasaki, Evaluation of the Toxicity and Antioxidant Activity of Redox Nanoparticles in Zebrafish (Danio rerio) Embryos, *Molecular Pharmaceutics*, Volume 13, No. 9, pp 3091-3097(2016) (doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00225)
  7. Hiroyuki Nakagawa, Yoko Matsumoto, Yu Matsumoto, Yoshihiro Miwa, Yukio Nagasaki, Design of high-performance anti-adhesion agent using injectable gel with an anti-oxidative stress function, *Biomaterials*, Vol. 69,165-173 (2015) (doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.08.018).
  8. Pennapa Chonpathompikunlert, Toru Yoshitomi, Long Binh Vong, Natsuka Imaizumi, Yuki Ozaki, Yukio Nagasaki, Recovery of Cognitive Dysfunction via Orally Administered Redox-polymer Nanotherapeutics in SAMP8 mice, *PLoS ONE*, 10(5): e0126013 (2015). (doi: 10.1371/journal.pone.0126013)
  9. Long Binh Vong, Toru Yoshitomi, Hirofumi Matsui, and Yukio Nagasaki, Development of an oral nanotherapeutics using redox nanoparticles for treatment of colitis-associated colon cancer, *Biomaterials*, Vol. 55, 54-63 (2015)(doi:10.1016/j.biomaterials.2015.03.037)
  10. Toru Yoshitomi, Yukio Nagasaki, ROS-scavenging Nanomedicine for Treatment of Oxidative Stress Injuries, *Advanced Healthcare Materials*, Vol.3, Issue 8, p.1149-1161(2014) (doi: 10.1002/adhm.201300576)
  11. Yukio Nagasaki, Tatsuya Yaguchi, Takuma Matsumura, Toru Yoshitomi, Yutaka Ikeda, Atsushi Ueda, and Aki Hirayama, Design and use of silica-containing redox nanoparticles, siRNP for high-performance peritoneal dialysis, *Biomaterials Science*, Vol.2, No.4., 522-529(2014) (doi: 10.1039/c3bm60236b)
  12. Yukio Nagasaki, Tsuyoshi Yamazaki, Akihiko Kikuchi, Mariko Harada-Shiba, Elevated atherogenic index following oral administration of quaternized polyamine nanogels, *Colloid and Surface: B*, Vol. 113, No.1., 237-242(2014) (doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.09.016)
  13. Min Ley Pua, Toru Yoshitomi, Pennapa Chonpathompikunlert, Aki Hirayama, Yukio Nagasaki, Redox-active Injectable Gel Using Thermo-responsive Nanoscale Polyion Complex Flower Micelle for Noninvasive Treatment of Local Inflammation, *Journal of Controlled Release*, Vol. 172, No. 3, 914-920(2013) (doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.10.009).
- 〔学会発表〕(計 480 件)
- 2018.3.1 長崎幸夫、機能性 PEG の設計と展開、高分子学会医用高分子研究会第 68 回医用高分子研究会「DDS・バイオコンジュゲーションのための水溶性高分子の新展開」(東京工業大学キャンパス・イノベーションセンター(CIC)、芝浦)
- 〔図書〕(計 12 件)
1. 長崎幸夫、酸化ストレスを制御するポリマードラッグの設計、CSJ カレントレビュー、日本化学会編、化学同人、17 章、169-174(2017) 他
- 〔産業財産権〕
- 出願状況 (国内 15 件、PCT5 件、計 20 件)  
非公開に付き、公表を差し控えます。
- 取得状況 (計 0 件)  
本研究に関わる内容で、本研究期間に取得した特許はありません。(本研究が始まる前に出願した特許取得が数件有り)
- 〔その他〕  
ホームページ等  
[http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki\\_lab/index.htm](http://www.ims.tsukuba.ac.jp/~nagasaki_lab/index.htm)
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
長崎幸夫 (Yukio Nagasaki)  
筑波大学・数理物質系・教授  
研究者番号：90198309